

CZU: 616.65-002-036.12-085.324:595.7

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.08>

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN AMELIORAREA REZULTATELOR ȘI DIMINUAREA COMPLICAȚIILOR INTERVENȚIILOR TRANSURETRALE ENDOSCOPICE ÎN PROSTATITA CRONICĂ ABACTERIANĂ SCLEROZATĂ.

Artur COLȚA, student-doctorand

Catedra de Urologie și Nefrologie chirurgicală

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Rezumat

Prostatita cronică abacteriană categoria III/sindromul cronic dureros pelvin se depistează la 90-95% dintre bolnavi și în dependență de dereglările proceselor proteolitice din sânge și prostată se subîmparte în inflamatoare (categoria IIIA) și neinflamatoare (categoria IIIB). Tratamentul bolnavilor cu prostatită cronică trebuie să fie complex, strict diferențiat și să prevadă în mod obligatoriu acțiunea asupra tuturor verigilor etiologice și metode (medicamentos și chirurgical) de tratament al PC. În lucrare s-a determinat eficiența preparatelor entomologice în PCAB și aportul în prevenirea complicațiilor și ameliorarea rezultatelor tratamentului transuretral endoscopic efectuat la necesitatea acestei categorii de pacienți. S-a constatat că administrarea adenoprosinului în asociere cu fizioterapia complexă standard a PCAB categoria IIIA și B (inflamatoare și neinflamatoare) a preparatului entomologic crește semnificativ eficiența tratamentului aplicat, previne sau stopează evoluția consecințelor PCAB sau a complicațiilor intra- și postoperatorii în tratamentul endoscopic transuretral cu laser Ho:YAG, efectuat la necesitatea acestor categorii de pacienți. Incizia prostatei cu laser Revolix este o procedură rapidă, inofensivă și de perspectivă pentru scleroza de prostată, inclusiv, recidivantă, și este folosită în lichidarea obstrucției infravezicale cu rezultate clinice satisfăcătoare.

Cuvinte cheie: prostatita, abacteriană, scleroză, laser, NO, adenoprosin

Summary. Drug treatment in improving the results and reducing the complications of endoscopic transurethral surgery in chronic non-bacterial sclerosis of prostate.

Chronic nonbacterial prostatitis category III / chronic pelvic pain syndrome is detected in 90-95% of patients and depending on the disorders of proteolytic processes in the blood and prostate is subdivided into inflammatory (category IIIA) and non-inflammatory (category IIIB). The treatment of patients with chronic prostatitis must be complex, strictly differentiated and must provide for action on all etiological links and methods (drug and surgical) of treatment of CP. The paper determined the efficiency of entomological medication in chronic nonbacterial prostatitis and the contribution in preventing complications and improving the results of endoscopic transurethral treatment performed in this category of patients. It has been found that the administration of adenoprosine in combination with the standard complex physiotherapy of chronic non-bacterial prostatitis category IIIA and B (inflammatory and non-inflammatory) of the entomological preparation significantly increases the efficacy of the applied treatment, prevents or stops the evolution of chronic nonbacterial prostatitis consequences or intra- and postoperative complications in laser Ho: YAG transurethral endoscopic treatment, performed on the need of these categories of patients. Revolix laser prostate incision is a fast, harmless and promising procedure for, including, recurrent prostate sclerosis, and is used in the elimination of after bladder obstruction with satisfactory clinical results.

Keywords: Chronic, non-bacterial, prostatitis, adenoprosin, prostate, sclerosis, NO

Резюме. Медикаментозное лечение для улучшения результатов и уменьшения осложнений эндоскопических трансуретральных вмешательств при хроническом склеротическом абактериальном простатите.

Хронический абактериальный простатит (ХАП) III категории / синдром хронической тазовой боли выявляется у 90-95% пациентов и в зависимости от нарушений протеолитических процессов в крови и простате, подразделяется на воспалительный (категория IIIA) и невоспалительный (категория IIIB). Лечение больных с хроническим простатитом должно быть комплексным, строго дифференцированным и предусматривать действие всех этиологических звеньев и методов (медикаментозных и хирургических) лечения ХП. В статье определена эффективность энтомологических препаратов при ХАП и их вклад в профилактику осложнений и улучшение результатов эндоскопического трансуретрального лечения, проводимого у данной категории пациентов. Установлено, что введение аденопросина в сочетании со стандартной комплексной физиотерапией ХАП категории IIIA и B (воспалительной и невоспалительной) энтомологического препарата значительно повышает эффективность применяемого лечения, предотвращает или останавливает развитие последствий ХАБ и интра- и послеоперационных осложнений при лазерно-трансуретральном эндоскопическом лечении. Но: YAG, выполняемая при необходимости этих категорий пациентов. Лазерный разрез простаты Revolix - это быстрая, безвредная и многообещающая процедура при склерозе простаты, в том числе рецидивирующем, используется для устранения инфравезикальной обструкции с удовлетворительными клиническими результатами.

Ключевые слова: Хронический, абактериальный, простатит, аденопросин, склероз, NO.

Introducere

Prostatita cronică (PC) reprezintă procesul inflamator localizat la nivel de ţesut prostatic a cărei etiologie rămâne neclară, iar metodele de diagnostic şi tratament nu sunt suficient apreciate [1,2]. Prevalenţa prostatitei cronice, conform diferitor date din literatura de specialitate [3,4,5,6], variază între 25-35% şi 60-80% din cazuri. Afectarea pacienţilor de vârstă tânără şi medie, declinul funcţiei reproductive, evoluţia persistentă al patologiei, necâtind la tratamentul administrat, precum şi recidivele frecvente ale PC dau motive să se considere această patologie nu numai ca o problemă serioasă medicală, dar şi socială [3,4,5,7]. Prostatita cronică abacteriană categoria III/sindromul cronic dureros pelvin se depistează la 90-95 % dintre bolnavi, se subîmparte, la rândul său, în două tipuri: cu creşterea leucocitară în secreţia prostatică - inflamator (categoria IIIA) şi fără creşterea leucocitară în secreţia prostatică - neinflamator (categoria IIIB).

Prostatita cronică abacteriană se referă la bolile care se dezvoltă pe fundalul dereglării proceselor proteolitice din sânge şi prostată [6,8,9]. Activitatea proteolizei capătă un rol cheie în inflamaţie. Acţiunea coordonată a proteazelor şi a inhibitorilor acestora este una dintre formele de menţinere a homeostazei în organism, o succesiune de reacţii complexe şi cu mai multe componente, fiind catalogate ca un răspuns universal nespecific la inflamaţie [6,10]. Finalul prostatitei depinde de mulţi factori, în special de forma predominantă a procesului inflamator şi consecinţele prostatitei cronice abacteriene (PCAB): scleroza prostatei şi prostatita calculoasă. Tratamentul bolnavilor cu prostatită cronică trebuie să fie complex, strict diferenţiat şi să prevadă în mod obligatoriu acţiunea asupra tuturor verigilor etiologice şi metode de tratament al PC. Tratamentul de lungă durată şi perseverent al PC duce nu numai la tulburări urologice, dar şi la tulburări somatice mai generale, iar uneori şi psihologice. În tratamentul bolnavilor cu prostatită cronică, cu o obstrucţie infravezicală pronunţată, determinată de principalele consecinţe ale PCAB, se utilizează şi metode chirurgicale [1,11,12]. În prezent, astfel de scheme sunt modernizate considerabil, incluzând şi entomoterapia cu preparate (adenoprosin, imupurin) cu proprietăţi concomitente antiinflamatoare, imunomodulatoare şi antioxidative. Complexitatea problemei date şi extinderea mare a patologiei în cauză au şi determinat necesitatea executării unui studiu.

Scopul studiului.

Determinarea eficienţei preparatelor entomologice în PCAB şi aportul lor în prevenirea complicaţiilor şi ameliorarea rezultatelor tratamentului transuretral endoscopic efectuat la necesitate acestei categorii de pacienţi.

Materiale şi metode.

La toţi 43 pacienţi supuşi tratamentului conservator, li s-a administrat un tratament medicamentos „standard”, care a inclus utilizarea terapiei cu enzime şi vitamine, imunomodulatoare, precum şi preparate menite să amelioreze microcirculaţia. În lotul de bază de 33 de pacienţi cu prostatită cronică abacteriană cu sau fără dereglări micţionale, pe lângă tratamentul standard, suplimentar s-a administrat preparatul Adenoprosin 250 mg – un preparat entomologic antiinflamator, antioxidant şi antifibrotic (antiproliferativ), sub formă de supozitoare rectale, câte 1 supozitor pe noapte pe parcursul a 30 de zile [3]. Lotul de control în acest studiu a constituit 10 pacienţi netrataţi cu Adenoprosin. Pentru constatarea prezenţei prostatitei cronice abacteriene/ sindromul cronic dureros pelvin, la toţi pacienţii, preconizaţi pentru tratamentul conservator şi cel chirurgical, s-a determinat producţia de NO (oxid nitric) de către leucocitele fagocitare din sânge, secreţia prostatică şi ejaculat (sperma ejaculată) ca un marker biochimic al leziunii inflamatoare a prostatei (PCAB/SCDP) [4,15,16,17,21,21], conform procedurii descris de Метельская В.А. [13], în modificarea lui Gudumac V. şi coaut. [14]. Uroflowmetria a fost, de asemenea, efectuată la toţi pacienţii, la care s-a apreciat viteza urinară maximă (Qmax), volumul micţional (ml) şi al.

Pentru 36 de pacienţi cu diagnosticul de scleroză de prostată, consecinţă a PC abacteriană, cu dificultăţi de micţiune (obstrucţie infravezicală), s-a efectuat rezecţia transuretrală a prostatei cu laser Ho:YAG 2,0 µ (70 W) de iradiere pulsativă (Fig.1), inclusiv, cei 6 pacienţi la care tratamentul cu Adenoprosin s-a dovedit a fi puţin eficient, manifestând sindrom persistent dureros şi dizuric, astfel având nevoie de intervenţie chirurgicală endoscopică.

Pentru aprecierea obiectivă a influenţei modalităţilor de intervenţie chirurgicală asupra eficienţei clinice a tratamentului, s-au determinat modificările simptomelor pacienţilor (scorul IPSS, indexul calităţii vieţii – QoL) şi parametrii obiectivi (viteza maximă a jetului urinar, volumul de urină reziduală, volumul prostatei) preoperator, la 2 şi 12 luni după tratamentul chirurgical. Rezultatele examinării preoperatorii a pacienţilor sunt prezentate în tabelul 3.

Rezultatele şi discuţii.

Dinamica modificărilor simptomelor pacienţilor (IPSS şi QoL) şi a parametrilor obiectivi (Qmax, volumul de urină reziduală şi al prostatei) este prezentată în tabelul 1 şi 2.

Punctajul mediu IPSS la toţi cei 43 de pacienţi până la tratament a constituit 17-18 puncte, iar după tratamentul corespunzător (3 luni), la pacienţii din lo-

Tabelul 1.

Dinamica unor indicatori clinici la pacienții cu PC, care au primit tratament cu adenoprosin (n = 33).

Indicatorul (valoarea medie)	Înainte de tratament	După tratament	
		3 luni	6 luni
Numărul de micțiuni nocturne	7,5±2,2	4,2±1,8	2,74±0,34
Volumul de urină reziduală (ml)	58,5±37,4	38,2±20,4	21,5±10,8
Viteza volumică maximă a jetului urinar (Q_{max}), (ml/s)	16,4±1,83	20,51±1,04	23,9±2,1
IPSS (punctaj)	18,13±1,11	5,8±1,28	7,1±2,52
Indexul de evaluare a calității vieții (QoL) (punctaj)	3,41±0,71	2,9±0,62	2,72±0,67
Volumul micțional (ml)	180,5±32,3	215±28,4	235±26,4

Tabelul 2.

Dinamica indicatorului IPSS la pacienții cu PC abacteriană, implicați în tratament.

Parametru	Lotul de bază (n=33)		Lotul de control (n=10)	
	Până la tratament	După tratament (3 luni)	Până la tratament	După tratament (3 luni)
IPSS (punctaj)	18,13±1,11	5,8±1,28	17,21±1,3	12,21±0,9

tul de bază a fost de $5,8 \pm 1,28$, iar la cel de control – $12,21 \pm 0,9$ (Tab.2).

Dinamica pozitivă a simptomelor căilor urinare inferioare (SCUI) la pacienții cu PC, care au primit tratament complex, s-a manifestat la maxim către a șasea lună de supraveghere. Toți pacienții au remarcat scăderea numărului de micțiuni nocturne conform indicatorilor medii, practic, de 2,5 ori. Deosebirile dintre valorile comparate au o veridicitate statistică înaltă ($p < 0,001$).

Volumul de urină reziduală s-a redus conform valorilor medii cu 37 ml (la $p < 0,01$). Viteza maximă a jetului urinar (Q_{max}) către luna a șasea de supraveghere a pacienților a constituit $23,9 \pm 2,1$ ml/s. Deosebirile față de valoarea inițială medie sunt veridice statistic ($p < 0,05$).

Suma de simptome ale afecțiunii (IPSS) la pacienții din lotul de bază s-a redus peste șase luni de supraveghere cu 11,0 puncte ($p = 0,05$) comparativ cu rezultatele investigației anterioare începerii tera-

piei (Tab. 1). În structura SCUI s-a înregistrat reducerea simptomelor obstructive, precum și o dinamică de diminuare a manifestărilor iritative ale afecțiunii. Pacienții au raportat dispariția senzațiilor imperitive de micțiune, scăderea numărului de micțiuni, inclusiv în timpul nopții, în condițiile unei stabilități relative a indicatorilor de diureză diurnă.

La evaluarea rezultatelor tratamentului pacienților cu PC am constatat, că după finalizarea terapiei complexe (peste 2-2,5 luni), volumul prostatei la toți pacienții a avut tendințe de micșorare, în medie, potrivit datelor USG cu $2,37 \pm 1,1$ cm³. Ultimul fapt, probabil, se explică prin jugularea procesului inflamator și reducerea fenomenelor de congestie în prostată sub influența tratamentului, confirmată și prin cercetările histologice [2]. Activitatea antiinflamatoare a produsului Adenoprosin se manifestă în prostatita cronică abacteriană model prin restabilirea stării morfologice

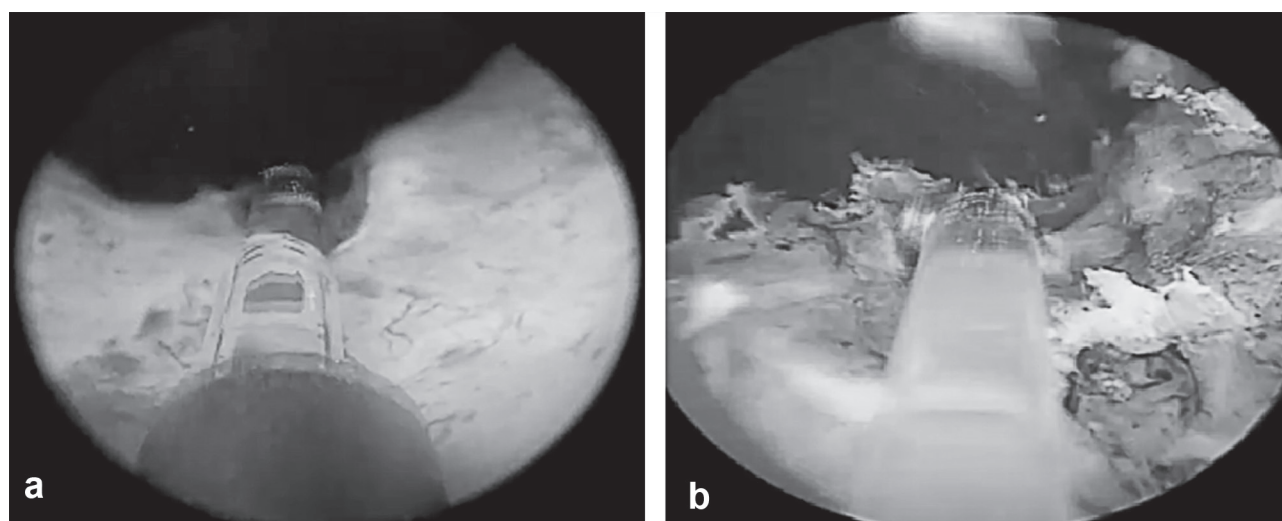


Figura 1. Imagine pre- (a) și postoperatorii (b) a lojei prostatei după enuclearea țesutului sclerozat cu laser Holmium (HoLEP).

al epiteliului secretor, reducerea edemului interstițial, a congestiei vasculare și a numărului de acinusuri cu descumare de prostată [2].

Totuși, în pofida rezultatelor favorabile ale tratamentului pacienților din acest lot, e de menționat faptul că la 6 (18%) pacienți cu PC, care au primit tratament cu Adenoprosin, peste 1-1,5 ani s-au manifestat semne de obstrucție infravezicală (Q_{max} , volumul de urină reziduală, micțiuni nocturne). Datele menționate, în majoritatea cazurilor, indică prezența a altei patologii, responsabile pentru apariția dereglărilor de micțiune (modificări sclerotice ale prostatei sau calculi prostatici), și impun o tactică nouă de tratament.

Analiza rezultatelor obținute ale tratamentului efectuat a demonstrat, că în lotul pacienților de bază cu PCAB/SCDP III s-a înregistrat o ameliorare semnificativă a indicatorilor secreției prostatice, a datelor uroflowmetriei, nivelului de PSA, precum și a statutului subiectiv (IPSS), care până la tratamentul a constituit 17-18 puncte, iar după - $5,8 \pm 1,28$ la lotul de bază comparativ cu lotul de control - $12,21 \pm 0,9$. De menționat că în lotul pacienților de bază, la scala de simptome IPSS s-a diminuat preponderent simptomatologia iritativă. Administrarea în terapia complexă a pacienților cu diferite forme de PC abacteriană (inflamatoare și neinflamatoare), a preparatului adenoprosin, care manifestă acțiune antioxidantă și antiinflamatoare, în asocieră cu metodele de fizioterapie moderne, crește semnificativ eficiența tratamentului efectuat, ameliorează calitatea vieții pacienților și optimizează termenele de tratament, astfel încât cura de tratament poate fi redusă de la 3 luni la 30 de zile. Adenoprosin 250 mg, supozitoare, contribuie la ameliorarea rapidă și semnificativă a simptomatologiei generale (la 82% dintre bolnavi) și a indicatorilor urodinamici în primele 3-4 săptămâni. Preparatul este eficient în prostatita cronică, atât în monoterapie, cât și în tratamentul complex.

Astfel, potrivit rezultatelor studiului efectuat, dintre toți pacienții investigați cu prostatită cronică abacteriană, cu sau fără simptome de dereglări de micțiune, la 27 (82%) de pacienți nu s-a depistat o altă afecțiune, responsabilă pentru apariția dereglărilor sus-mențio-

nate. În celelalte cazuri 6 pacienți (18%) după un examen minuțios și precizarea diagnosticului, s-a stabilit o altă patologie (scleroză de prostată sau calculi prostatici), care și a cauzat apariția dereglărilor de micțiune.

La 36 de pacienți cu scleroză de prostată, consecință a PC abacteriană, care au acuzat dificultăți de micțiune (obstrucție infravezicală și prezența urinei reziduale), s-a efectuat în premieră rezecția transuretrală a prostatei cu laser Ho:YAG 2,0 μ (energia 20-70 W) o de iradiere pulsativă (Fig.1), inclusiv, la cei 6 pacienți la care entomoterapia cu Adenoprosin s-a dovedit a fi puțin eficientă și care au avut nevoie de intervenție endoscopică, manifestând sindrom persistent dureros și dizuric.

Inciziile laser au fost efectuate la orele 5 și 7 ale cadranelor convenționale. Vârsta medie a pacienților a constituit 56,6 ani (interval de la 31 până la 70 de ani).

Rezultatele obținute s-au ameliorat, fiind determinate prin indexul scalei internaționale de evaluare a simptomelor afecțiunilor prostatice (IPSS), indexul calității vieții (QoL) și cercetări uroflowmetrice, toate apreciate anterior intervenției, peste 2 și 12 luni după intervenție (Tab.3).

Durata medie a intervenției a fost de 25,7 min (de la 15 până la 30 min.), durata medie a cateterizării a constituit 6,5 ore. Pe parcursul a 12 luni de supraveghere s-a stabilit că valoarea medie a IPSS s-a ameliorat semnificativ de la $19,2 \pm 4,7$ puncte la începutul cercetării până la $6,1 \pm 3,7$ puncte după intervenție. Mediana parametrului calității vieții, de asemenea, s-a modificat de la $4,2 \pm 1,7$ puncte până la $2,4 \pm 0,8$ puncte. Viteza maximă a jetului urinar s-a ameliorat de la $8,5 \pm 2,8$ ml/s anterior operației până la $19,9 \pm 3,0$ ml/s după intervenție. Nici un pacient nu a necesitat intervenție chirurgicală repetată. Volumul mediu de urină reziduală s-a micșorat considerabil după operație ($192,0 \pm 32,5$ ml versus $32,4 \pm 12,8$ ml). Nici o complicație esențială de incontinență urinară nu a fost menționată în această cercetare. Nici o complicație esențială de incontinență urinară nu a fost menționată în această cercetare. Numai 2 (5,6%) pacienți au dezvoltat la acest moment un recidiv de scleroză, alții 5 (13,8%) - febră uretrală, restenoză - 6 (16,7%) și în 2 (5,6 %) cazuri - epididimo-

Tabelul 3

Valorile medii ale parametrilor de control preoperatori la pacienții supuși rezecției transuretrale a prostatei sclerozate cu laser (n=36).

Parametrii	Preoperator	2 lună	12 lună
IPSS (puncte)	19,2±4,7	6,7±1,7	6,1±3,7
QoL (puncte)	4,2±1,7	3,2±0,7	2,4±0,8
V. prostatei (cm ³)	28,4±4,0	19,1±3,2	18,4±1,6
Qmax (ml/s)	8,5±2,8	20,1±2,2	19,9±3,0
V. rezid. (ml)	192,0±32,5	44,25±17,1	32,4±12,8

Notă: analizei statistice au fost supuse rezultatele tratamentului a 36 de pacienți după intervenția transuretrală laser, aflați sub supravegherea și examinați în termene stabilite pe parcursul a 12 luni după operație.

orhită. Deși a fost necesară supravegherea de o durată mai mare de 12 luni, s-a concluzionat că incizia prostatei cu laser Revolix este o procedură rapidă, inofensivă și de perspectivă pentru scleroza de prostată, inclusiv, recidivantă, și este folosită în lichidarea obstrucției infravezicale cu rezultate clinice satisfăcătoare.

Totodată, e de menționat că la cei 6 (18,2%) pacienți cu prostatită cronică abacteriană sclerozată, supuși anterior entomoterapiei conservative prin administrarea preparatului Adenoprosin, s-a reflectat asupra rezultatelor evolutive ale perioadelor precoce și tardive postoperatoriale. La acest grup de pacienți s-a constatat un procent mai înalt veridic de tendință benefică a perioadei precoce postoperatorii și un procent mult mai redus de apariție a complicațiilor postoperatorii. În grupul respectiv s-a constatat doar un caz de febră uretrală. Administrarea acestui medicament s-a reflectat și în rezultatele tardive ale tratamentului chirurgical. S-a determinat o lipsă stabilă de simptome obstructive infravezicale la toți cei 6 pacienți care au utilizat anterior entomopreparatul Adenoprosin.

Concluzii.

Administrarea în asociere la fizioterapia complexă standard a prostatitei cronice abacteriene categoria IIIA și B (inflamatoare și neinflamatoare) a preparatului entomologic Adenoprosin, cu acțiune antioxidantă, antiinflamatoare și antifibrotică, crește semnificativ eficiența tratamentului aplicat, ameliorează calitatea vieții pacienților și optimizează termenul de utilizare a medicamentelor respective, cu ulterioara prevenire sau chiar stoparea a evoluției consecințelor mai severe ale PCAB sau a complicațiilor intra- și postoperatorii în tratamentul endoscopic transuretral efectuat la necesitatea acestei categorii de pacienți.

Însănătoșirea după rezecția transuretrală laser executată la pacienții cu scleroza prostatei ca consecință a prostatitei cronice abacteriene, evoluează mai lent decât după intervențiile transuretrale endoscopice respective efectuate la pacienții tratați anterior cu adenoprosin, fără proces inflamator în prostată (sau cu proces inflamator mai diminuat anterior medicamentos).

Bibliografie.

1. Dickson, Gretchen. Prostatitis Diagnosis and treatment. s.l.: Aust Fam Physician. 2013 Apr 42(4):216-9.
2. Schaeffer A.J. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1690-8.
3. Dumbraveanu I., Ciuhrii C., Tanase A. Anti-inflammatory activity of Adenoprosin in nonbacterial prostatitis. *The Moldovan Medical Journal*, December 2017, Vol. 60, No 4.
4. Schaeffer A.J. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1690-8.
5. Мазо Е.Б., Школьников Е.М. Синдром хронической тазовой боли (обзор литературы) // *Consiliummedicum.* 2008, № 10. № 4 С. 49-51.
6. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. – Хронический простатит – Л. Медицина, 1989 – 184 с.
7. Ткачук В.Н. Хронический простатит. Медицина для всех, М, 2006; 112.
8. Черногубова Е.А. Маркеры воспаления в крови и секрете простаты пациентов с синдромом хронической тазовой боли. *Известия учебных заведений. Северо-Кавказский регион, серия Естественные науки* 2011 - 123-126.
9. Шангичев А.В. Оксид азота — Биохимический маркер воспаления хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХАП/СХТБ IIIA) *Вестник РУДН, серия Медицина*, 2010, № 4.
10. Шангичев А.В. – Состояния ферментной антиоксидантной системы крови, секрета простаты и эякулята при стандартном лечении хронического абактериального простатита. *Вестник РУДН, серия Медицина*, 2009 г. №3.
11. Даренков Ф., Симонов В.Я., Кузьмин Г.Е. Трансуретральная электрорезекция при хроническом простатите и ее осложнениях. *Урология и нефрология.*— 1989 с.76-77.
12. Thomas J. Walton, Gurminder S. Mann. *Emergency Surgery.* 2010. p. 125-135.
13. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика.* № 6, 2005, 15-18.
14. Gudumac V. et al. Metode de cercetare a metabolismului hepatic. Elaborare metodică. Sub red. Gudumac V. USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2012.